

# Diagnostik und Therapie der Komplikationen der Leberzirrhose



Univ.-Doz. Dr. Peter Fickert, Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner

Im Krankheitsverlauf der Leberzirrhose unterscheiden wir eine asymptotische Phase (kompensierte Leberzirrhose) von einer dekompensierten Phase, die durch die klinischen Manifestationen des portalen Hypertonus (bei einem Lebervenenendruckgradienten  $> 10$  mmHg) mit Aszites, Blutung, Enzephalopathie und Infektionen charakterisiert ist. Die jährliche Dekompensationsrate bei Leberzirrhose beträgt 5% pro Jahr. Während sich die Zweijahreslebenserwartung in der kompensierten Phase (90–95%) kaum von Lebergesunden unterscheidet, nimmt diese in der dekompensierten Phase auf 40% ab. Rechtzeitiges Erkennen und eine gezielte Therapie der Komplikationen der Leberzirrhose können das Überleben unserer Patienten signifikant verbessern.

## Akute Varizenblutung

Trotz signifikanter Verbesserung und Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten bei Varizenblutung stellt diese weiterhin eine lebensgefährliche Komplikation der Leberzirrhose dar (6-Wochen-Mortalität 15–20%). Die Therapieziele bei Varizenblutung setzen sich aus (1) Blutungskontrolle, (2) Vermeidung einer Reblutung und (3) Vermeidung sekundärer Komplikationen (z.B. spontanbakterielle Peritonitis (SBP), Nierenversagen) zusammen. Bei Verdacht auf Varizenblutung mit Hämatemesis oder Melaena bei Patienten mit entsprechenden klinischen Zeichen (Aszites, Spider naevi, Ikterus) sollte sofort nach Einhaltung allgemeiner gültiger notfallmedizinischer Regeln und Maßnahmen (z.B. Sicherung der Atemwege, Legen großlumiger venöser

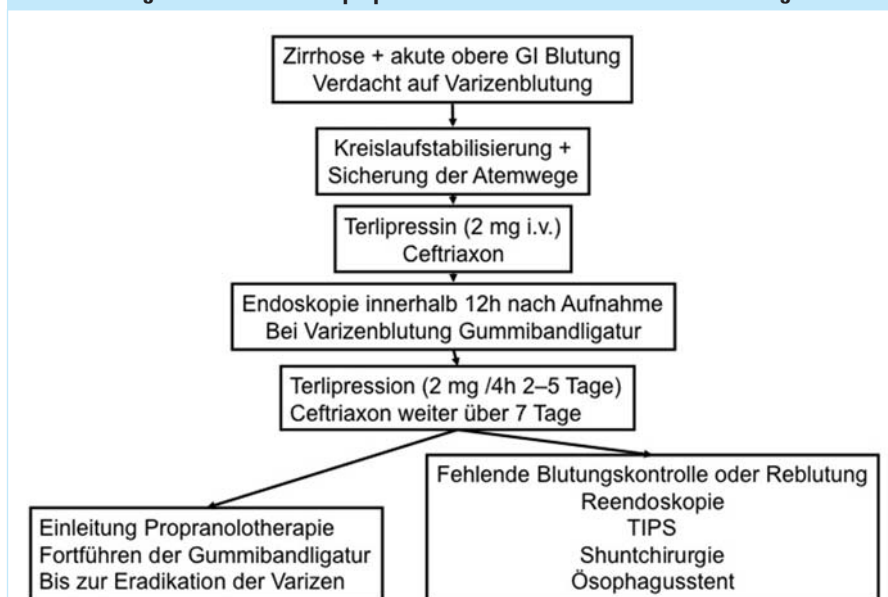
Zugänge und Kreislauftherapie) Terlipressin (2 mg/4 Stunden über die ersten 48–72 Stunden) als bevorzugte pharmakologische Therapie und ein Antibiotikum (vorzugsweise Ceftriaxon) zur Vermeidung häufig in der Folge auftretender Infekte verabreicht werden. Die Volumengabe sollte in dieser speziellen Situation vorsichtig erfolgen um ein „Überfüllen“ des Patienten zu vermeiden. Überschießende Volumengabe würde das Reblutungsrisiko signifikant erhöhen. Der Patient sollte sofort an eine klinische Abteilung mit entsprechend geschultem intensivmedizinischem Personal transferiert werden.

Idealerweise sollte das Management für Varizenblutung in Form eines schriftlichen Protokolls (standard operating procedure, SOP) vorliegen (siehe Abb.: Algorithmus und Therapieplan bei akuter Varizenblutung). Die Gabe von Erythrocytenkonzentraten sollte bei Fehlen von kardialen Begleiterkrankungen ab einem Hämoglobingehalt  $< 7$  g/dl erfolgen. Die Ösophagogastroduodenoskopie zur Sicherung der Diagnose und weiteren endoskopischen Behandlung sollte innerhalb der ersten 12 Stunden nach stationärer Aufnahme erfolgen. Bei starker Hämatemesis sollte vor der Endoskopie, die meist unter sedierenden Medikamenten durchgeführt wird, eine Schutzintubation und Beatmung zur Vermeidung einer Aspiration erfolgen.

Endoskopisch gesichert wird die Verdachtsdiagnose bei Vorliegen einer aktiven Blutung aus Varizen oder dem Vorliegen eines weißen Fibrinklots auf einem Varizenstrang („white nipple“) (Abb. 2). Nach vorheriger Gabe von Ter-

Abbildung 1

### Algorithmus und Therapieplan bei Verdacht auf akute Varizenblutung

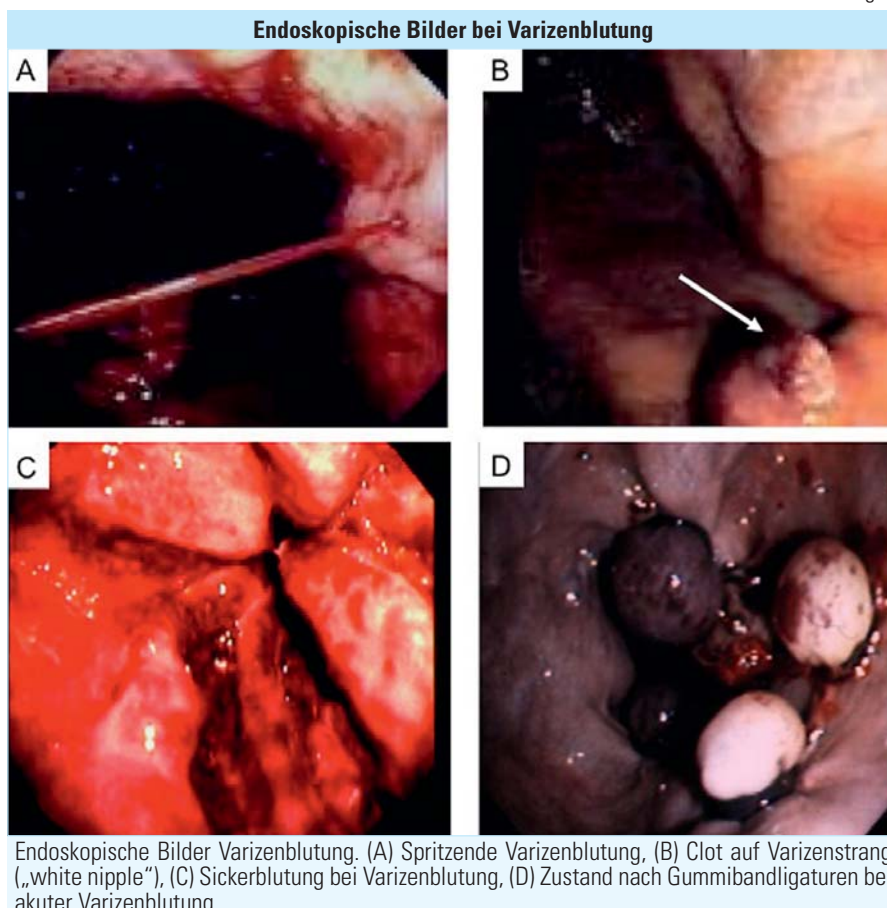


lipressin steht die Blutung oft bereits zum Zeitpunkt der Endoskopie (80%), und die Größe der Varizen kann durch die starke vasokonstriktorische Wirkung dieser Substanz gelegentlich unterschätzt werden! Als endoskopische Therapie ist der Gummibandligatur aufgrund der geringeren Komplikationsrate und einfacheren Handhabung gegenüber der Sklerosierung der Vorzug zu geben. Die Gabe von Terlipressin sollte über die nächsten zwei bis fünf Tage und die Antibiose über sieben Tage fortgesetzt werden, wobei diesbezüglich keine präzisen Empfehlungen der Fachschaften vorliegen. Die Gummibandligatur sollte bis zur Eradikation in zweiwöchigen Abständen durchgeführt werden, wobei dazu meist zwei bis vier Sitzungen nötig sind.

Aufgrund einer Rezidivrate der Varizen bis zu 75% nach einem Jahr nach dem initialen Ereignis sollte unbedingt eine jährliche endoskopische Verlaufskontrolle durchgeführt werden und bei Rezidiv der Varizen neuerlich die Gummibandligatur zur Anwendung kommen. In bis zu 20% der Patienten kommt die initiale Blutung trotz vasokonstriktorischer und endoskopischer Therapie nicht zum Stillstand oder es kommt zur frühen Rezidivblutung. In diesem Fall hängt das weitere Management (z.B. transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, chirurgischer Shunt, Ballontamponade, beschichteter Ösophagusstent) von der lokalen Expertise und Verfügbarkeit der Methoden ab.

Sowohl TIPS als auch chirurgischer Shunt sind in der Blutungskontrolle sehr effektiv (95%) aber durch mögliche Verschlechterung der Leberfunktionsleistung und Enzephalopathie kompliziert (insbesondere bei Patienten mit Child's-C-Zirrhose, Alter > 60 a und Serumbilirubin > 3 mg/dl).

Eine Sondersituation besteht bei blutenden Magenvarizen, die nach ihrer Lokalisation (Abb. 3) in vier verschiedene Typen unterteilt werden. Das größte Blutungs- und Reblutungsrisiko haben dabei Varizen, die zur großen Kurvatur führen oder isoliert im Magen vorliegen. Über die mögliche Wirksamkeit von Terlipressin zur Blutungskontrolle bei gastrischen Varizen liegen nur unzureichend Daten vor, die Substanz kommt aber aufgrund der positiven Erfahrungen bei Ösophagusvarizen regelmäßig zum Einsatz.



Aufgrund einer hohen Reblutungsfrequenz nach Banding bei Magenvarizenblutungen kann diese Methode nicht zur endoskopischen Therapie dieser Varizenformen empfohlen werden und es sollte der Injektion von Histoacryl hier der Vorzug gegeben werden. Bei unkontrollierbarer Blutung aus Magenvarizen kann auch hier wieder der TIPS erfolgreich eingesetzt werden.

In seltenen Fällen kann eine portal hypertensive Gastropathie oder gastrische, antrale, vaskuläre Ektasien (GAVE, „Wassermelonenmagen“) als Ursache einer oberen GI-Blutung bei Zirrhotikern identifiziert werden (etwa 3% der Blutungen bei Zirrhotikern).

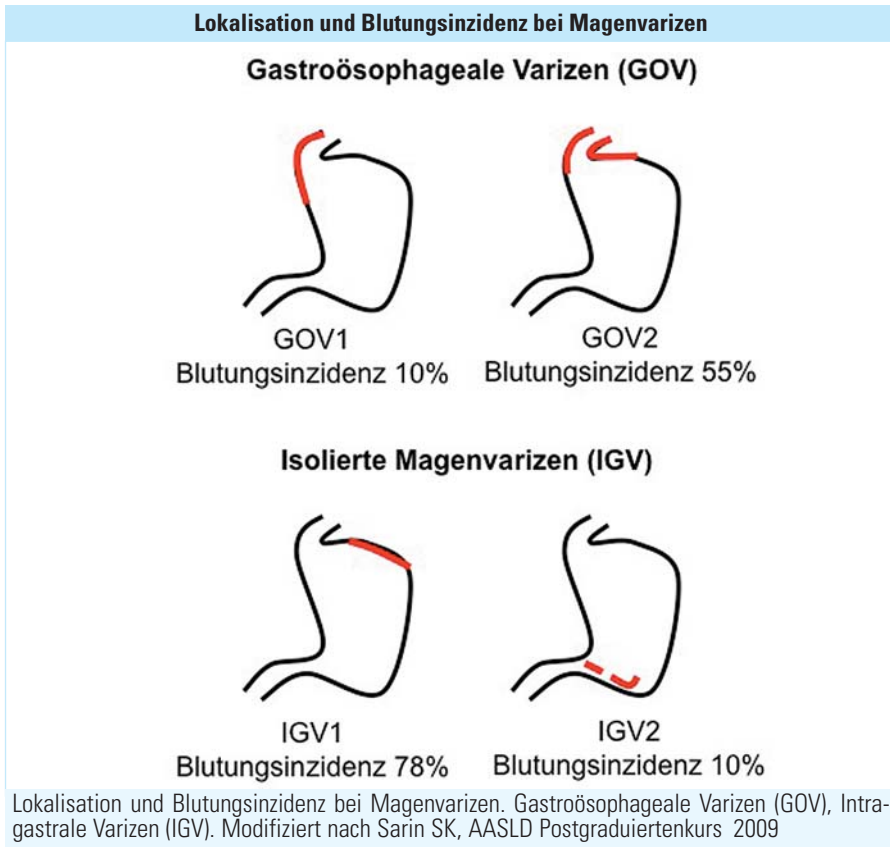
Neben der Gabe von nichtkardioselektiven Betablockern (Propranolol) gibt es hier anekdotische Berichte über erfolgreiche endoskopische Therapie mittels Banding oder Argonplasmakoagulation. Aufgrund der limitierten publizierten Evidenz kann hier keine allgemeine Empfehlung gegeben werden und das Vorgehen hängt wiederum nicht zuletzt von der Verfügbarkeit der Methoden und der lokalen Expertise ab.

### Aszites – spontan bakterielle Peritonitis – hepatorenales Syndrom

Die Entwicklung von Aszites stellt ein Menetekel in der Krankengeschichte eines Patienten mit Leberzirrhose dar. Das mittlere Überleben nach Erstmanifestation von Aszites hat sich von zwei Jahren in den 80er-Jahren auf vier Jahre im neuen Jahrtausend verbessert, stellt aber immer noch die häufigste Todesursache aufgrund der assoziierten Probleme dar (Abb. 4: Allgemeine Therapierichtlinien bei Aszites). Bei 10% der Patienten liegt bei Einhaltung der diätetischen Kochsalzrestriktion und Ausschöpfung der diuretischen Therapie ein refraktärer Aszites vor. Vor Stellung dieser Diagnose sollte durch Bestimmung der Harnelektrolyte im Spontanharn zwei bis vier Stunden nach Einnahme der Diuretika die Differentialdiagnose gesichert, eventuelle Diätfehler ausgeschlossen und eine gegebenenfalls nötige Adaptation der Diuretikatherapie vorgenommen werden.

Bei Patienten mit unzureichendem Therapieansprechen aber normaler

Abbildung 3



von  $> 250/\text{mm}^3$ ). Diese Verdachtsdiag-nose sollte bei jedem Patienten mit klini-scher Verschlechterung (z.B. AZ-Minde-rung, Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus als Ausdruck der HE, sich verschlech-ternde Nierenfunktion, Fieber, Bauch-schmerz) vermutet, diagnostiziert oder ausgeschlossen werden! In diesem Fall sollte unbedingt eine diagnostische Aszi-tespunktion durchgeführt werden. Als Schnelltest können Urinsticks zur Be-stimmung der Leukozytenzahl im Aszites praktisch sein. Ein negativer „Schnell-test“ schließt aber aufgrund der geringen Sensitivität im niedrigen Leukozytenbe-reich eine SBP nicht aus! Eine rezente Studie konnte eine hohe diagnostische Treffsicherheit durch die Bestimmung von Laktoferrin in der Aszitesflüssigkeit zeigen (Grenzwert 242 ng/ml, Sensitivität 96%, Spezifität 97%). Die antibiotische Behandlung erfolgt bevorzugt mit Cephalosporinen höherer Generation (z.B. Ceftriaxon, Cefotaxim). Die überlebte SBP gilt als Indikation zur Leber-transplantation und diese Patienten soll-ten bis dahin eine Dauerprophylaxe mittels Norfloxacin erhalten.

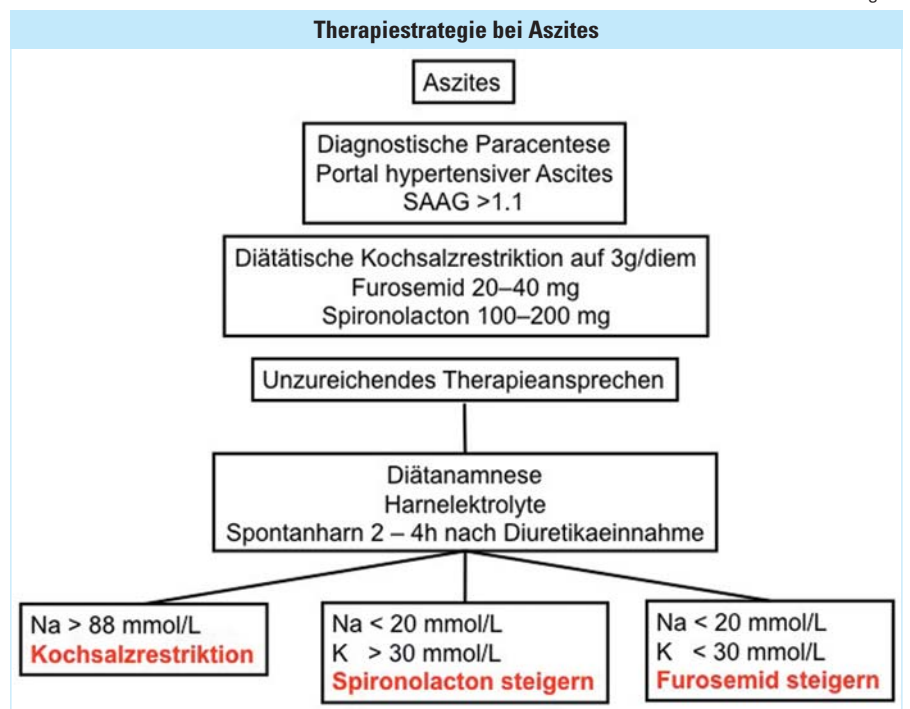
oder nur gering eingeschränkter Nieren-funktion liegen meist Diätfehler oder eine unzureichende Diuretikadosierung vor! Die Diuretika sollten aufgrund der besseren Bioverfügbarkeit bevorzugt zu den Mahlzeiten eingenommen werden. Bei unzureichendem Ansprechen sollte vor allem die morgendliche Furosemid-dosis erhöht werden, da meist nicht die kritisch wirksame therapeutische Dosi-erung im Nierentubulus erreicht wurde. Durch dieses Vorgehen wird eine höhere Effektivität als durch die Auftei-lung der Dosen über den Tag erreicht.

a) verbessern kann. Ansonsten stellt die Lebertransplantation die einzige Thera-piealternative dar.

Patienten mit niedrigem Aszitespro-teingehalt ( $< 1,0 \text{ g/dl}$ ) neigen besonders stark zur SBP (absolute Neutrophilenzahl

Bei erhöhten Nierenretentionspara-metern bzw. einem akutem Nierenversa-gen im Rahmen einer Leberzirrhose ist an ein hepatorenales Syndrom (HRS) ( $< 20\%$  der akuten Nierenversagen bei Leberzirrhose) zu denken (Abb. 5: Diag-nostische Kriterien und Therapie des hepatorenalen Syndroms), das differenti-

Abbildung 4



Eine „Sonderform des Aszites“ stellt der hepatische Hydrothorax dar, wobei diese Patienten meist weniger ausge-prägten Aszites zeigen (geringerer Bauchumfang), da die Aszitesflüssigkeit durch präexistente Zwerchfelllücken in den Thorax (meist rechte Pleurahöhle) gelangt. Die Therapie des hepatischen Hydrothorax entspricht daher den Aszi-tesrichtlinien. Drainagen des Thorax sollten wenn möglich vermieden werden (hohes Infektions-, und Fistelrisiko!). Als Therapiealternative bei therapiere-fraktärem Aszites bzw. Hydrothorax steht auch hier der TIPS zur Verfügung, der das Überleben bei ausgewählten Patienten (Serumbilirubin  $< 3 \text{ mg/dl}$ , Serumnatrium  $> 130 \text{ mmol/dl}$ , Alter  $< 60$

aldiagnostisch von anderen Formen des prärenalen Nierenversagens abgegrenzt werden muss (z.B. Hypovolämie durch gastrointestinalen Blutverlust, überdosierte Diuretikatherapie, Infektionen, medikamentös-toxische Tubulopathie). Zentraler Bedeutung kommt dabei der Hamalanalyse zu (HRS: Harn Na < 20 mmol/l, Osmo > 500 mOsm/l; akute Tubulusnekrose: Harn Na > 40 mmol/l, Osmo < 350 mOsm/l) Das HRS ist als prärenales Nierenversagen zu verstehen, das nicht auf Volumengabe anspricht. Das Vorliegen eines meist therapierefraktären Aszites ist bei Patienten mit HRS quasi obligat. HRS-Patienten leiden meist an einer fortgeschrittenen Zirrhose (medianer Child's-Score 11,2, medianes Serum-Na 127 mmol/l). Bei Fehlen dieser klinischen Zeichen ist das Vorliegen eines HRS sehr unwahrscheinlich.

Therapeutisch sollten beim HRS vor allem Terlipressin oder Norepinephrin zum Einsatz kommen und möglichst frühzeitig eine Lebertransplantation in Erwägung gezogen werden. Während die Mortalität des HRS vor Einführung der Terlipressintherapie bei 78% lag, konnte diese dadurch auf 57% reduziert werden. Neben der Gabe von Vasokonstriktoren kommt der Albuminsubstitution eine große Bedeutung zu, wobei derzeit eine Tagesdosis von 20–40 g bis zum Erreichen einer Serumalbuminkonzentration > 4,5 mg/dl empfohlen wird.

### Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

Das HCC ist der zweithäufigste Tumor weltweit und führende Todesursache bei Patienten mit Leberzirrhose, wobei mit einer Verdoppelung der Inzidenz des HCC in der entwickelten (westlichen) Welt innerhalb der nächsten 20 Jahre gerechnet werden muss (in erster Linie durch Zunahme der chronischen Hepatitis C und des metabolischen Syndroms). Die Bestimmung des Serum-Alphafetoproteinspiegels in Kombination mit Leberultraschall wird zur Surveillanceuntersuchung bei Leberzirrhose empfohlen, wobei die Ergebnisse bezüglich Senkung der Mortalität (mit Ausnahme von Patienten mit CHB) ernüchternd sind.

Aufgrund höherer Sensitivität und Spezifität scheint die jährliche Durchführung einer MR-Untersuchung der Leber bei Hochrisikopatienten Erfolg versprechend und aufgrund der fehlenden Strahl-

#### Diagnostische Kriterien und Therapie des hepatorenen Syndroms

##### • Diagnosekriterien bei HRS:

- Kreatinin > 1.5 mg/dL, Clearance < 40 ml/d
- Proteinurie < 500 mg/d, Urinsediment o.B.
- Keine Besserung auf Albumingabe (1 mg/kg bis 100 g/diem)
- Kein Schock
- Kein rezenter Gebrauch von nephrotoxischen Substanzen
- Ausschluss Diuretikaüberdosierung

##### • Therapie bei HRS:

- Terlipressin (0.5 bis 2.0 mg alle 4–6 Stunden)
- Noradrenalin (0.5 bis 3.0 mg/h)
- Albumin 20–40 g/die bis Serumalbuminspiegel > 4.5 mg/dl

belastung gegenüber einer Mehrphasencomputertomographie zu bevorzugen. Diagnostik und Therapieplanung sollten nach den EASL-Kriterien sowie der Barcelona-Stadieneinteilung und Therapieklassifizierung durchgeführt werden und verlangen einen interdisziplinären Zugang (Tumorboard bestehend aus Hepatologen, Radiologen, Pathologen, Leber- und Transplantationschirurgen).

### Lebertransplantation

Die Lebertransplantation stellt für Patienten mit fortgeschrittener/dekompensierter Leberzirrhose weiterhin das einzige Therapieverfahren mit zufriedenstellenden Langzeitergebnissen dar. Die Indikation zur Lebertransplantation sollte, wann immer der Patient von der kompensierten in die dekompenzierte Phase seiner Erkrankung übertritt, überlegt werden. In diesem Fall ist eine frühe Kontaktaufnahme mit einem spezialisierten Zentrum indiziert. Letztendlich kann die Entscheidung zur Lebertransplantation nur in einem interdisziplinär interagierenden Team (bestehend aus Transplantationschirurgen, Transplantationsinternisten, Anästhesisten) unter Einbeziehung wichtiger psychosozialer Aspekte getroffen werden.

Patienten mit dekompenzierter Leberzirrhose haben aufgrund der assoziierten Komplikationen eine schlechte Prognose und benötigen daher eine regelmäßige ärztliche Observanz und Betreuung die idealerweise in vielen Aspekten (z.B. Varizenblutung, SBP-Management) in standardisierter Form (SOP) durchgeführt werden sollte. Eine Verbesserung

der Prognose kann nur über gesteigertes Bewusstsein der betreuenden Personen, interdisziplinäre Zusammenarbeit und verbesserte Interaktion zwischen stationären und ambulanten Gesundheitseinrichtungen erreicht werden. Aufgrund der steigenden Komplexität dieser Fragestellungen und Probleme sollten Management und Therapieentscheidungen bei HCC, LTX-Indikation und TIPS-Indikation in spezialisierten Zentren getroffen werden.

### Literatur bei den Verfassern

*Univ.-Doz. Dr. Peter Fickert,  
Univ.-Prof. Dr. Michael Trauner  
Univ.-Klinik für Innere Medizin  
Klinische Abteilung für  
Gastroenterologie und Hepatologie  
Auenbruggerplatz 15, A-8010 Graz  
peter.fickert@klinikum-graz.at*